

# Solid Organ Maligniteli Hastalarda İnfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılık Durumları

## *Infectious Agents Isolated From Patients With Solid Organ Malignancies And Their Antibiotic Susceptibilities*

Emel SESLİ ÇETİN, Selçuk KAYA, Mehmet Salih ARIKAN, Hayati GÜNEŞ

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Isparta*

**ÖZET:** **Amaç:** Bu çalışmada çeşitli solid organ maligniteli hastalardan bir yıllık süre içinde laboratuvarımıza kültür için gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmalar, örneklere göre bakteri türlerinin dağılımı ve izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık durumları araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosine Methylen Blue agar (EMB), çikolata ve Sabouraud Dextroz agar besiyerlerine ekilerek, üretilen tüm bakteri kolonileri konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilip gerekli durumlarda uygun API kitleri (bioMérieux, France) ile identifikasyonları yapıldı. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları CLSI standartları doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlendi.

**Bulgular:** Toplam 250 kültür örneğinden 78'inde patojen mikroorganizma izole edilmiş, bir örnekte 2 farklı tür mikroorganizma üremiştir. En sık izole edilen etkenler sırasıyla *Escherichia coli* (%34,2), koagülaz negatif stafilokokklar (KNS) (%27,8) ve *Candida spp.* (%11,4) olarak belirlendi. Kan kültürlerinde ilk sırayı KNS'ların aldığı, *E. coli*'nin 2. sıraya geçtiği, görülmüştür. Özellikle idrar ve balgam örneklerinde olmak üzere bu hasta grubunda *Candida spp.* izolasyon oranında yükseklik dikkat çekmektedir.

**Sonuç:** Bu hasta grubunda çeşitli vücut bölgelerinden izole edilen etken bakteri profilinde ve bu bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık oranlarında çok önemli bir farklılık gözlenmezken bu grup hastalarda infeksiyonla mücadelede etiyojik ajan olarak fungal infeksiyonların da akılda bulundurulmasının gereği vurgulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Solid organ malignitesi, infeksiyöz ajanlar, antibiyotik duyarlılığı

**ABSTRACT: Objective:** In this study, we aimed to determine the predominant species, their distribution to clinical specimens and antibiotic susceptibility patterns of the mostly isolated agents in the clinical specimens of patients with solid organ malignancies.

**Materials and Methods:** Clinical specimens which were sent to our laboratory for microbiological culture in one year period were inoculated on to blood agar with 5% sheep blood, Eosine Methylen Blue agar (EMB), chocolate and Sabouraud Dextrose agar. The growing colonies on these media were identified with conventional methods and, when needed, with API kits (bioMérieux, France). Antibiotic susceptibilities of the isolates were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to CLSI standards.

**Results:** At least one pathogenic agent was isolated in 78 of 250 culture specimens. The most common isolates were *Escherichiae coli* (34,2%), coagulase negative staphylococcus (CNS) (27,8%) and *Candida spp.* (11,4), respectively. In blood cultures, CNS were the most common isolates followed by *E. coli*. An elevation in the isolation rate of *Candida spp.* is recognised among this patient group, especially in urine and sputum samples.

**Conclusion:** Although the bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of the isolates of this patient group do not show significant differences, we must emphasize that fungal infections must be taken in to consideration for the management of such life-threatening infections.

**Key Words:** Solid organ malignencies, infectious agents, antibiotic susceptibility

## GİRİŞ

Kanserli bir hastada infeksiyon acil tanı ve tedavi gerektirir. Bu grup hastalarda infeksiyonlar hastalığın gidişini önemli şekilde etkilediğinden tedavi-

ye erken dönemde ve doğru antibiyotik seçilerek başlanması önemlidir. Maligniteli bir hastada malignitesi olmayan bir kişiye göre infeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin vücut bölgelerine göre dağılımlarında bazı farklılıklar olabilmektedir (1). Bu nedenle bu hastaların takip ve tedavilerini yapan kliniklerin bu hastalardaki infeksiyon etkenlerinin türü, sıklığı ve antibiyotik direnç durumu ile ilgili bilgi sahibi olmaları tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır.

Yazışma ve tıpkı basım için: Emel Sesli Çetin  
Süleyman Demirel Bulvarı Salalı Apt. No: 60 Daire: 23 Isparta  
Tel: 0.246.211 20 81  
(e-posta: seslicetin@med.sdu.edu.tr)

\* Bu makale KLİMİK 2005 XII. Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Bu çalışmada maligniteli hastalardan kültür için gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen patojen mikroorganizmaların sıklığının, kültür materyallerine göre dağılımının ve antibiyotik duyarlılık durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2004 - Ekim 2005 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Zehra Ulusoy Onkoloji Merkezi'nde izlenmekte olan solid organ maligniteli hastalardan Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiş olan klinik örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosine Methylen Blue agar (EMB), çikolata ve Sabouraud Dekstroz agar besiyerlerine ekilerek, üretilen tüm bakteri kolonileri makroskopik olarak ve Gram boyama ile incelendi. Daha sonra katalaz, koagülaz, oksidaz, çeşitli biyokimyasal testler gibi konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilip gerekli durumlarda uygun API kitleri (bioMérieux, France) ile identifikasyonları yapıldı. İzole edilen patojen mikroorganizmalar ve örnekler göre bakteri türlerinin dağılımı araştırılmıştır. Aynı hastanın tekrarlayan örnekleri değerlendirmeye alınmamıştır. İzole edilen stafilokok suşları metisilin ve vankomisin direnci açısından değerlendirilirken, *Streptococcus pneumoniae*'larda penisilin direnci, enterokoklarda ise yüksek düzey aminoglikozid ve glikopeptid antibiyotiklere direnç araştırılmıştır. İzole edilen Enterobacteriaceae ailesi üyesi Gram negatif bakteriler gentamisin (10 µg), sefazolin (30 µg), amikasin (30 µg), amoksisilin/klavulanik asit (20/10 µg), sefoperazon (75 µg), Seftriakson (30 µg), siprofloksasin (5 µg), imipenem (10 µg), seftazidim (30 µg), ve netilmisine (30 µg) direnç oranlarını belirlemek üzere test edilirken, *Pseudomonas aeruginosa*'lar ise gentamisin (10 µg), amoksisilin/klavulanik asit (20/10 µg), sefoperazon (75 µg), siprofloksasin (5 µg), imipenem (10 µg), seftazidim (30 µg), ve netilmisine (30 µg) direnç durumları açısından değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Mueller Hinton Agar besiyeri yüzeyine McFarland 0.5 eşeline göre bakteri süspansiyonu sürüldükten sonra antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (2). Bu çalışma süresince laboratuvarımızda ayda bir CLSI önerileri doğrultusunda standart suşlar kullanılarak internal kalite kontrolü uygulanmıştır.

### BULGULAR

Toplam 250 kültür örneğinden 78'inde patojen mikroorganizma izole edilmiş, patojen mikroorganizma izole edilmiş olan 78 örnekten 1'inde 2 mikroorganizma üremiştir. Patojen mikroorganizma izole edilmiş olan 78 hastanın 41'i erkek (yaş ort. 62), 37'si bayan (yaş ort. 51) idi. Hastaların solid organ malignitelerinin yerleşimleri göz önüne alındığında akciğer 20, meme 10, pankreas, karaciğer ve mide 8, kolon ve over 4, mesane ve böbrek 2, göz ise 1 hastadaki yerleşim yerleriyken 6 hasta hodgkin lenfoma, 5 hasta da malign melanom tanısı almıştı. Patojen mikroorganizma izole edilen 78 örneğin 30'u kan, 29'u idrar, 7'si balgam, 7'si yara, 3'ü kateter, 1'i ağız sürüntüsü ve 1 tanesi de torasentez sıvısı idi. İzole edilen toplam 79 etkenin 39 (%49,3)'u Gram negatif bakteriler, 31(%39,3)'i Gram pozitif bakteriler, 9 (%11,4)'u ise mantar olarak tespit edildi. Değerlendirilen kültür örneklerinden izole edilen etkenlerin örneklere göre dağılımı tabloda görülmektedir. En sık izole edilen etkenler sırasıyla *E. coli* (%34,2), koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%27,8) ve *Candida spp.* (%11,4) olarak belirlendi. İzole edilen *E. coli*'ler sefazoline %55,5, sefoperazona %59,2, amoksisilin/ klavulanik aside %70,4, gentamisine %88,8, siprofloksasine %85,2, seftriakson, seftazidim ve amikasin %96,3, imipenem ve netilmisine ise %100 oranında duyarlı bulunmuştur. Yirmiyedi *E. coli* suşunun 5'inde (%18,5), 5 *K. pneumoniae*'nin 3'ünde, 5 diğer Enterobacteriaceae ailesi üyesi Gram negatif bakterilerin ise 1'inde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) aktivitesi tespit edilmiştir. İzole edilen 22 KNS'un ise 10'u (%45,4) metisilin dirençli iken vankomisin direncine rastlanmamıştır. Dört *S. aureus*'un 2'sinde metisilin direnci tespit edilirken vankomisine dirence rastlanmamıştır. Enterokokların hiçbirinde yüksek düzey aminoglikozid direncine veya glikopeptid antibiyotik direncine rastlanmamıştır. Örneklere göre etkenlerin dağılımı değerlendirildiğinde kan kültürlerinde ilk sırayı KNS'ların aldığı, *E. coli*'nin 2. sıraya geçtiği, görülmüştür. Özellikle idrar ve balgam örneklerinde olmak üzere bu hasta grubunda *Candida spp.* izolasyon oranında yükseklik dikkat çekmektedir. İzole edilmiş olan *Candida* türleri 37°C'de germ tüp oluşumu ve Tween-80'li Corn-Meal Agar'da klamidospore oluşumu yönünden değerlendirilmiş, ağız sürüntü örneğinden izole edilen bir *Candida* suşunun *C. albicans* olduğu tespit edilmiştir. Diğer suşlar ise germ tüp ve klamidospore oluşumu mevcut olmadığı için *Candida spp.* olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1: İzole edilen etkenlerin örneklere göre dağılımı

| Örnekler / Etkenler      | Kan<br>(n=30) | İdrar<br>(n=29) | Balgam<br>(n=7) | Yara<br>(n=7) | Kateter<br>(n=3) | Diğer<br>(n=2) | Toplam<br>(n=78) |
|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|----------------|------------------|
| <i>S. aureus</i>         | 3             |                 |                 |               | 1                |                | 4                |
| KNS                      | 14            | 3               |                 | 3             | 1                | 1              | 22               |
| <i>S. pneumoniae</i>     | 1             |                 | 2               |               |                  |                | 3                |
| <i>Enterococcus spp.</i> |               | 2               |                 |               |                  |                | 2                |
| <i>E. coli</i>           | 10            | 15              | 1               | 1             |                  |                | 27               |
| <i>K. pneumoniae</i>     | 1             | 3               | 1               |               |                  |                | 5                |
| Diğer                    |               | 3               |                 | 1             | 1                |                | 5                |
| Enterobacteriaceae       |               |                 |                 | 2             |                  |                | 2                |
| <i>P. aeruginosa</i>     |               |                 | 3               |               |                  |                | 3                |
| <i>Candida spp</i>       | 1             | 4               |                 |               |                  | 1              | 6                |
| Toplam (n)               | 30            | 30              | 7               | 7             | 3                | 2              | 79               |

### TARTIŞMA

Kanserli hastaların tedavisinde bir çok gelişmeye rağmen bakteriyel ve fungal infeksiyonlar malignite nedeniyle kemoterapi alan nötropenik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır (3). Ateş epizodları gösteren 101 solid organ maligniteli hastanın boğaz, burun, idrar, gaita ve kan örneklerinin etyolojik ajanlar yönünden incelendiği bir çalışmada toplam 442 örneğin %27.60'ında Gram pozitif (en sık *Staphylococcus aureus*) ve %12.21'inde Gram negatif (en sık *E. coli*) patojen bakteri izole edildiği bildirilmiştir (4). Febril nötropenik 25 kanserli hastada infeksiyon etkenleri ve ampirik tedavilere yanıtın incelendiği bir çalışmada 13 (%52) hastada sorumlu mikroorganizma saptanmış, infeksiyonların çoğundan Gram pozitif kokların sorumlu bulunduğu (7 hasta, %54) bildirilmiştir (5). Hematolojik maligniteli hastalarda bakteriyemi etkenlerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada bakteriyemi ataklarında, %45 Gram pozitif, %41 Gram negatif, %14 oranında anaerob bakterilerin izole edildiği, Gram negatif bakteri olarak en çok *E. coli* tesbit edildiği belirtilmiştir (6). 100 akut lösemili olguda tedavi sırasında gelişen bakteriyel infeksiyonların irdelendiği bir çalışmada da Gram pozitif mikroorganizmalar daha fazla (%62) izole edilmiş ve en sık olarak kan ve balgam kültüründe *S. aureus*, boğaz kültüründe *Streptococcus pyogenes*, idrar kültüründe *E. coli* üretilmiştir. İnfeksiyonların en sık görüldüğü yerler olarak ise kan (%45.4), solunum sistemi (%29) ve üriner sistem (%12.7) bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda ise en sık mikrobiyolojik olarak infeksiyon etkeni izole edilen materyaller sırasıyla kan (30), idrar (29), balgam (7) ve yara (7) örnekleri idi.

Kanser hastalarında infeksiyon ataklarının ve mikrobiyal kolonizasyonların değerlendirildiği çalışmalarında Wilke ve ark., febril nötropeni grubun-

da klinik ve/veya mikrobiyolojik infeksiyon saptanan hastalardan izole edilen mikroorganizmaların %60'ının Gram negatif olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar nötropenik hastalarda orofaringeal bakteriyel kolonizasyonun yüksek oranda görüldüğünü ve sıklıkla Gram negatiflerle olduğunu belirtmişlerdir (8). Özer ve ark 33 kanserli hastadaki 43 febril nötropenik atağı irdeledikleri çalışmalarında etkeni belirlenebilen infeksiyonlardan izole edilen bakteriler olarak, sırasıyla *E. coli*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* ve *Enterococcus sp.*yi bildirmişlerdir (9). Eser ve ark., kanserli hastalarda infeksiyona bağlı ölüm oranını %8.7 olarak bildirirken, Gram negatif bakteriyel infeksiyonların mortalite nedenleri arasında ilk sırayı almaya devam ettiğini belirtmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda çeşitli örneklerden izole edilen etkenler değerlendirildiğinde kan kültürlerinden en sık Gram pozitif koklar (en sık KNS) izole edilirken, idrar kültürlerinde birinci sırayı Gram negatif basillerin (en sık *E. coli*) aldığı saptanmıştır. Bu bulgular önceki çalışmalarla benzerlik göstermekte olup malignitesi olmayan kişilerin benzer örneklerinden izole edilen etken sıklığı ile de benzerlik göstermektedir. Balgam örneklerinde ise Gram pozitif ve Gram negatif bakteri izolasyon sıklığının benzer olduğu ayrıca özellikle idrar ve balgam örneklerinde *Candida spp* izolasyonunda bir artış bulunduğu göze çarpmıştır.

Maligniteli hastalarda *Candida spp.* mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli nedenler arasında dikkati çekmektedir (11). Fungal infeksiyonlar özellikle immünsuprese hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yoğun immünosupresif tedavi, uzun süren nötropeni, hücresel bağışıklığın bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik verilmesinden sonra gelişen fungal kolonizasyon ve sitotoksik kemoterapiye bağlı yaygın mukozit, invaziv fungal infeksiyon için bilinen başlıca risk faktörleridir. Bu

hastalarda fungal infeksiyonların spektrumu da değişmiştir. Geçmişte sadece *Candida* ve *Aspergillus* türleri infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkarken günümüzde hemen her mantarla invaziv infeksiyon görülebilmektedir (12).

İzole edilen bakterilerin antibiyotik direnç durumlarını değerlendirdiğimizde ise aynı dönem içerisinde hastanemizde malignitesi olmayan, başka nedenlerle hastanede yatmakta olan hastalardan izole etmiş olduğumuz bakterilerin antibiyotik duyarlılık oranlarına benzer oranlar tespit edilmiştir.

Sonuç olarak maligniteli hastalarda görülen infeksiyon durumlarında çeşitli vücut bölgelerinden izole edilen etken bakteri profilinde ve bu bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık oranlarında çok önemli bir farklılık gözlenmezken bu grup hastalarda infeksiyonla mücadelede etiyolojik ajan olarak fungal infeksiyonların da akılda bulundurulmasının gereği vurgulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Moossa AR, Robson MC, Schimpff SC eds. Comprehensive Textbook of oncology. In: Schimpff SC. Infections in patients with cancer. 1986. 367-77.
2. Gür D (Çeviri editörü). Clinical and Laboratory Standards Institute. Antimikrobik Duyarlılık testleri için uygulama standartları. Onbeşinci bilgi eki, Ankara: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, Ocak 2005.
3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev., 2005; 19 (4): CD004386.
4. Yaman A, Köksal F, Uluhan R, Paydaş S, Akan E. Solid organ malignensili hastalardan izole edilen infeksiyöz ajanlar ve bunların antibiyotiklere hassasiyetleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 1996; 26(1-4): 59-63.
5. Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, Özperçin İ, Türken O, Başak M, Üskent N. Febril nütropenik olgularda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları. KLİMİK Dergisi, 1996; 9(2): 87-88.
6. Volkan S, Aydın K, Aydın F, Köksal İ, Çaylan R, Öksüz R, Ulusoy Ş, Ovalı E. Hematolojik maligniteli hastalarda nütropeni-ateş ataklarının değerlendirilmesi ve bakteriyemi etkenlerinin dağılımı. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi, 1999; 9(2): 90-95.
7. Çetin M, Keskin A, Tombuloğlu M, Kırmaz C, Büyükkeçeci F, Karaca M. Akut lösemilerde bakteriyel infeksiyonlar ve tedavisi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 1994; 24(1-2): 54-58.
8. Wilke A, Dinçol D, Demirkazık A, Günel N, Karaoğuz H, Üner A, İçli F. Kanser hastalarında infeksiyon ataklarının, infeksiyon düşündürülen dönemlerin ve mikrobiyal kolonizasyonların değerlendirilmesi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi, 1992; 2(3): 162-168.
9. Özer S, Oltan N, Salepci T, Gençer S. Febril nütropenik olguların irdelenmesi. KLİMİK Dergisi, 1999; 12(1): 32-35.
10. Eser B, Çetin M, Ünal A, Coşkun HŞ, Kayabaş Ü, Altınbaş M. Kanserli hastalarda bakteremi ve fungemi ile birlikteliği olan faktörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (FLORA), 2000; 5(1): 49-55.
11. Kumar CP, Sundararajan T, Menon T, Venkatesikalu M. Candidosis in children with onco-hematological diseases in Chennai, south India. Jpn J Infect Dis., 2005; 58(4): 218-21.
12. Uzun Ö. Kanser hastalarında fungal infeksiyonlar: tanı ve tedavide sorunlar, yeni yaklaşımlar. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (FLORA), 1996; 1(3): 141-148.